

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

INTRODUÇÃO:

A fibrilhação auricular (FA) é a arritmia cardíaca crónica mais frequente, com uma prevalência estimada a nível mundial de 1% da população. Em Portugal a prevalência estimada com base no estudo FAMA é de 2,5% na população com idade ≥ 40 anos, com diferenças entre os vários escalões etários: 0,2% entre os 40 e 49 anos, 1,0% entre os 50 e 59 anos e 1,6% entre os 60 e 69 anos, 6,6% no grupo 70-79 anos e 10,4% no grupo com 80 ou mais anos.¹

A FA classifica-se em FA valvular e FA não valvular consoante tem ou não associada valvulopatia.

Na FA valvular (com ou sem prótese mecânica) existe maior potencial tromboembólico (particularmente se associada estenose mitral) podendo o risco de acidente vascular cerebral (AVC) estar aumentado 7 vezes.²

A FA não valvular (isto é, FA não associada a estenose mitral ou qualquer outra valvulopatia significativa que implique a necessidade de terapêutica cirúrgica, presente ou futura) origina um aumento de cinco vezes no risco de AVC, de três vezes na incidência de insuficiência cardíaca e de duas vezes na mortalidade.^{3,4,5}

O AVC é a complicação tromboembólica mais temida, pois o embolismo sistémico não cerebral clinicamente evidente é inferior a 10% de todos os eventos embólicos. A evidência existente suporta de forma inequívoca a necessidade de anticoagulação nos doentes com maior risco de tromboembolismo.²

Com a introdução dos novos anticoagulantes orais (NACO) coloca-se a questão do posicionamento terapêutico dos diversos fármacos com indicações aprovadas para a prevenção de eventos na FA. Enquanto a varfarina inibe vários fatores da cascata da coagulação (factor II, VII, IX, proteína C e S), o dabigatrano é um inibidor reversível da trombina, o rivaroxabano e o apixabano são inibidores reversíveis do fator X activado.⁶ Neste Boletim analisa-se a eficácia e a segurança comparativas entre os novos anticoagulantes orais e os AVK, e emitem-se as seguintes recomendações:

RECOMENDAÇÕES:

FA valvular

A terapêutica com antagonistas da vitamina K (AVK) (varfarina, acenocumarol) tem constituído e continua a ser o tratamento de referência para a prevenção de eventos tromboembólicos.^{2,3}

R1. Na FA valvular a anticoagulação deve ser com AVK

FA não valvular

Existem diversas orientações que se debruçam sobre a utilização dos NACO com algumas diferenças entre as mesmas.^{2,7,8,9}

Considerando a evidência existente, emitem-se as seguintes recomendações para a FA não valvular:

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), Ana Sofia Magalhães, António Lourenço, Ema Paulino, H. Luz Rodrigues, Nadine Ribeiro, Rita Mateus

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Recomendação gerais:

A anticoagulação deve ser iniciada em doentes com CHADS₂ ≥ 2, ou com CHA₂DS₂VASc ≥ 2.

Os AVK devem continuar a ser a terapêutica anticoagulante de referência; os NACO constituem uma terapêutica de alternativa.

Recomendação específicas:

Situações em que os AVK são recomendados em primeira linha:

R.2. Doentes em tratamento com AVK e com controlo adequado do INR: recomenda-se que os doentes continuem com AVK

R.3. Novos doentes com indicação para iniciar anticoagulação: recomenda-se que se inicie tratamento com AVK; o tratamento deve continuar com AVK durante pelo menos 6 meses até se verificar um controlo adequado

Situações particulares onde pode ser equacionado a utilização dos NACO

R.4. Contraindicação específica para o uso de acenocumarol ou varfarina

R.5. Doentes com antecedentes de hemorragia intracraniana

R.6. Doentes com antecedentes de AVC isquémico e critérios clínicos de neuroimagiologia de risco elevado para hemorragia intracraniana, definido por um score de HAS-BLED ≥3 e pelo menos um dos seguintes critérios: leucariose grau III-IV e/ou microhemorragias corticais múltiplas

R.7. Doentes em tratamento com AVK que sofrem tromboembolismo arterial grave apesar de um bom controlo com INR

R.8. Doentes que iniciam terapêutica com AVK e que não é possível ter um controlo adequado do INR (entre 2 e 3), apesar de uma boa adesão à terapêutica.

Considera-se haver um controlo inadequado com INR quando a percentagem de valores de INR no intervalo terapêutico seja inferior a 60% num intervalo de tempo de 6 meses; neste intervalo de tempo não se considera o tempo do primeiro mês de tratamento, que corresponde ao período de ajuste de dose.

Situações particulares onde não é possível utilizar anticoagulantes orais.

R.9. Recomenda-se a antiagregação dupla com ácido acetilsalicílico e clopidogrel

Se não for possível efetuar a anticoagulação por situação clínica do doente (perfil hemorrágico; doentes não colaborantes; doentes com alterações cognitivas), a associação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel tem indicação aprovada.¹⁰

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Fundamentação para a FA valvular

Recentemente, um ensaio de fase 2 comparativo, entre a varfarina e dabigatrano, em doentes com valvulopatia mitral e prótese valvular, foi suspenso por aumento de risco hemorrágico (4% no dabigatrano vs 2% na varfarina e menor eficácia nos braços com dabigatrano: 5% de AVC no dabigatrano vs 0% na varfarina).¹¹

O dabigatrano está formalmente contraindicado em doentes com FA valvular e próteses cardíacas. Com o apixabano e rivaroxabano não existe evidência que suporte a utilização na FA valvular.

Fundamentação para a FA não valvular

Na FA não valvular, a terapêutica com AVK demonstrou diminuir o risco de AVC em 65-68% em comparação com placebo, e em 32-47% em comparação com ácido acetilsalicílico.¹²

A eficácia da varfarina está indubitavelmente estabelecida, sendo máxima com INR no intervalo terapêutico entre 2 e 3 durante pelo menos 70% do tempo³, embora se aceite como controlo adequado um INR entre 2 e 3 numa percentagem $\geq 60\%$ do tempo.⁷

ASPETOS PRÁTICOS A CONSIDERAR NA SELEÇÃO DE UM ANTICOAGULANTE

Existem alguns aspetos a serem considerados no contexto da seleção da anticoagulação, que se encontram no quadro 1, e que se enunciam nos seguintes pontos:

- i) Apenas a anticoagulação com AVK permite perceber se o doente está efetivamente anticoagulado de forma adequada;**
- ii) O INR como teste de monitorização está apenas validado para os AVK, pelo que não deve ser utilizado com os NACO;**
- iii) Inexistência de teste validado para os NACO que permita aferir o grau de anticoagulação;**
- iv) Inexistência de antídoto para os NACO;**
- v) Em caso de procedimento cirúrgico urgente, no caso de o doente estar com NACO, o mesmo tem de ser deferido no tempo (com colocação eventual do doente em risco de vida);**
- vi) O esquecimento de uma toma, no caso de o doente estar com NACO, pode colocar o doente em eventual risco tromboembólico.**

A questão do esquecimento das tomas não pode ser negligenciada na prática clínica diária. Os dados dos ensaios são obtidos com doentes em ambiente controlado em que a monitorização da toma é um dos fatores a merecerem a devida atenção. Por isso, na extrapolação dos dados dos ensaios com os NACO para a prática clínica não é de excluir uma potencial sobrevalorização de resultados.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Quadro 1. Aspetos a considerar na utilização dos NACO

	AVK (Acenocumarol; Varfarina)	Dabigatran	Rivaroxabano	Apixabano
Possibilidade de monitorização da anticoagulação	Sim	Não	Não	Não
Testes validados para monitorização	Sim (INR)	Não [existem testes não padronizados, sem validação efetiva na prática clínica: Tempo de Trombina Diluído (dTT), Tempo de Coagulação de Ecarina (ECT) e Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (aPTT)]	Não [existem testes quantitativos calibrados de antifator Xa, com eventual interesse em situações excecionais no contexto de emergência (sobredosagem, cirurgia)]	Não [existe teste anti-FXa, com eventual interesse em situações excecionais no contexto de emergência (sobredosagem, cirurgia)]
Existência de antídoto em caso de hemorragia	Sim	Não	Não	Não
Necessidade de monitorização periódica	Sim (é possível perceber se o doente está anticoagulado eficazmente)	Não (não é possível perceber se o doente está anticoagulado eficazmente)	Não (não é possível perceber se o doente está anticoagulado eficazmente)	Não (não é possível perceber se o doente está anticoagulado eficazmente)
O esquecimento de uma toma coloca o doente em risco tromboembólico	Não	Pode colocar	Pode colocar	Pode colocar

ENSAIOS CLÍNICOS COMPARATIVOS

Foram publicados três ensaios clínicos aleatorizados e controlados dos NACO contra varfarina: o RE-LY testou dabigatran com duas dosagens (150 mg bid e 110 mg bid) (13), o ROCKET-AF rivaroxabano 20 mg od (14), e o ARISTOTELE apixabano 5 mg bid.¹⁵

Os ensaios do rivaroxabano e do apixabano foram em dupla ocultação, enquanto o ensaio com dabigatran foi em aberto.

Como se verifica no quadro 2, os doentes incluídos no ensaio do dabigatran (RE-LY) e no ensaio do apixabano tinham características relativamente similares, mas os doentes do ensaio do rivaroxabano eram doentes com maior gravidade (relativamente aos ensaios com dabigatran e apixabano, quase o triplo dos doentes com CHADS2 ≥ 3 ; um score médio de CHADS2 mais elevado quase 75%; mais do dobro dos doentes com AVC prévio; quase o dobro de doentes diabéticos).

Quadro 2. Características dos doentes incluídos no RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTELE (adaptado da referência 16)

	RE-LY (N=18.113) Dabigatran etexilato	ROCKET-AF (N=14.264) Rivaroxabano	ARISTOTELE (N=18.201) Apixabano
Idade (média)	71,5±8,7	73 (65-78)	69,1±9,61
Sexo fem / masc (%)	36,4	39,7	35,3
Score CHADS2 médio	2,2	3,5	2,1
CHADS2 ≥ 3 (%)	32,5	87	30,2
Antecedentes de AVC, AIT ou Embolia sistémica (%)	20,0	54,8	19,7
Insuficiência cardíaca (%)	32,0	32,5	35,4
Diabetes (%)	23,3	40,0	24,9
HTA tratada (%)	78,9	90,5	87,6
Follow-up	2 Anos	1.9 Anos	1.8 Anos

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

No quadro 3 apresentam-se os resultados da variável primária (a mesma para ambos os estudos) e das variáveis secundárias para os estudos com dabigatrano, rivaroxabano e apixabano.

Quadro 3. Resultados dos ensaios clínicos RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTELE^{3,13,14,15}

Resultados: variável primária e secundárias (% de eventos anual)							
	Estudo RE-LY			Estudo ROCKET-AF		Estudo ARISTOTELE	
	Varfarina (N=6022)	Dabigatrano 150 (n=6076) (RR, IC 95%; valor P)	Dabigatrano 110 (n=6015) (RR, IC 95%; valor P)	Varfarina (n=7133)	Rivaroxabano (n=7131) (HR, IC 95%; valor P)	Varfarina (n=9081)	Apixabano (n=9120) (HR, IC 95%; valor P)
Variável primária (AVC / embolismo sistémico)	1.69	1.11 (0.66, 0.53-0.82; P <0.001 para superioridade)	1.53 (0.91, 0.74-1.11; P <0.001 para a não inferioridade)	2.4	2.1 (0.88, 0.75-1.03; P <0.001 para a não inferioridade; P = 0.12 para superioridade)	1.6	1.27 (0.79, 0.66-0.95; P <0.001 para a não inferioridade; P=0.01 para superioridade)
Variáveis secundárias							
AVC isquémico	1.2	0.92 (0.76, 0.60-0.98; P=0.03)	1.34 (1.11, 0.89-1.40; P=0.35)	1.42	1.34 (0.94, 0.75-1.17; P=0.581)	1.05	0.97 (0.92, 0.74-1.13; P=0.42)
AVC hemorrágico	0.38	0.10 (0.26, 0.14-0.49; P<0.001)	0.12 (0.31, 0.17-0.56; P<0.001)	0.44	0.26 (0.59, 0.37-0.93; P=0.024)	0.47	0.12 (0.51, 0.35-0.75; P<0.001)
Hemorragia major	3.36	3.11 (0.93, 0.81-1.07; P=0.31)	2.71 (0.80, 0.69-0.93; P=0.003)	3.4	3.6 (P=0.58)	3.09	2.13 (0.69, 0.60-0.80; P<0.001)
Hemorragia intracraniana	0.74	0.30 (0.40, 0.27-0.60; P<0.001)	0.23 (0.31, 0.20-0.47; P<0.001)	0.7	0.5 (0.67, 0.47-0.93; P=0.02)	0.80	0.33 (0.42, 0.30-0.58; P<0.001)
Hemorragia extracraniana	2.67	2.84 (1.07, 0.92-1.25; P=0.38)	2.51 (0.94, 0.80-1.10; P=0.45)				
Hemorragia gastrointestinal	1.02	1.51 (1.50, 1.19-1.89; P<0.001)	1.12 (1.10, 0.86-1.14; P=0.43)	2.2	3.2 (P<0.001)	0.86	0.76 (0.89, 0.70-1.15; P=0.37)
Enfarte de miocárdio	0.64	0.81 (1.27, 0.94-1.71; P=0.12)	0.82 (1.29, 0.96-1.75; P=0.09)	1.1	0.9 (0.81, 0.63-1.06; P=0.12)	0.61	0.53 (0.88, 0.66-1.17; P=0.37)
Mortalidade total	4.13	3.64 (0.88, 0.77-1.00; P=0.051)	3.75 (0.91, 0.80-1.03; P=0.13)	2.2	1.9 (0.85, 0.70-1.02; P=0.07)	3.94	3.52 (0.89, 0.70-0.99; P=0.047)
Taxa de descontinuação por reações adversas (%)	5.4 (2.2 por eventos; 3.2 por reação adversa)	9.1 (3.2 por eventos; 5.9 por reação adversa)	8.8 (2.7 por eventos; 6.1 por reação adversa)	Não disponível	Não disponível	8.4	7.6

(Hemorragias major: hemorragia com queda de hemoglobina de pelo menos 20 g/L ou necessitando de ≥2 transfusões, ou atingindo um órgão crítico: hemorragias intracranianas ou outros locais do SNC, intraoculares, pericárdicas, intraarticulares, intramusculares com síndrome compartimental ou retroperitoneais)

Percentagem de doentes com varfarina no intervalo terapêutico adequado (INR 2-3): no ROCKET-AF, média 55%; no RE-LY, média 64%; no ARISTOTELE, média 62.2% e mediana 66.0%.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

APRECIÇÃO CRÍTICA DOS RESULTADOS DOS ENSAIOS COMPARATIVOS

No estudo RE-LY

- a) Não ficou demonstrada a superioridade do dabigatrano 110 mg 2x/d vs varfarina. A incidência anual de eventos da variável primária na população ITT (AVC ou embolia isquémica) foi de 1,53/100 doentes-ano no braço dabigatrano 110 e de 1,69/100 doentes-ano no braço varfarina (HR 0,91; IC 95%: 0,74- 1,11) com significância estatística para a não inferioridade ($p < 0,001$), mas sem significância estatística para a superioridade ($P=0,34$).
- b) Ficou demonstrada a superioridade do dabigatrano 150 mg 2x/d vs varfarina. A incidência anual de eventos da variável primária na população ITT (AVC ou embolia isquémica) foi de 1,11/100 doentes-ano no braço dabigatrano 150 e de 1,69/100 doentes-ano no braço varfarina (HR 0,66; IC 95%: 0,53-0,82) com significância estatística para a não inferioridade ($p < 0,001$), e significância estatística para a superioridade ($p < 0,001$).
- c) Dimensão do efeito: será necessário tratar com dabigatrano 150 mg 2x/dia durante cerca de 2 anos 90 doentes com FA auricular não valvular para evitar 1 AVC ou embolia sistémica, comparativamente à varfarina. Não existe NNT para o dabigatrano 110 mg 2x/dia dada a não superioridade comparativamente à varfarina. Globalmente o perfil de risco hemorrágico do dabigatrano 150 é semelhante ao da varfarina.
- d) Não houve diferenças significativas na mortalidade total.
- e) Houve um aumento do risco de enfarte de miocárdio com dabigatrano.

No estudo ROCKET-AF

- a) No estudo ROCKET-AF não ficou demonstrada a superioridade do rivaroxabano vs varfarina. A incidência anual de eventos da variável primária na população ITT foi de 2,1/100 doentes-ano no braço rivaroxabano e de 2,4/100 doentes-ano no braço varfarina (HR 0,88, IC 95%: 0,74-1,03) com significância estatística para a não inferioridade ($p < 0,001$), mas sem significância estatística para a superioridade ($p=0,12$).
- b) Na mortalidade total não houve diferenças significativas.
- c) O risco hemorrágico é semelhante à varfarina.

No estudo ARISTOTELE

- a) Ficou demonstrada a superioridade do apixabano 5 mg 2x/d vs varfarina. A incidência anual de eventos da variável primária na população ITT (AVC ou embolia isquémica) foi de 1,27/100 doentes-ano no braço dabigatrano 150 e de 1,60/100 doentes-ano no braço varfarina (HR 0,79; IC 95%: 0,66-0,95) com significância estatística para a não inferioridade ($p < 0,0001$), e com significância estatística para a superioridade ($p = 0,0114$).
- b) NNT: será necessário tratar com apixabano 5 mg 2x/dia durante 1 ano 303 doentes para evitar 1 AVC ou embolia, comparativamente à varfarina.
- c) Dimensão do efeito: será necessário tratar 104 doentes durante 1 ano para com apixabano para evitar 1 hemorragia major e será necessário tratar 238 doentes durante 1 ano para com apixabano para evitar 1 morte por qualquer causa, comparativamente à varfarina.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Comentários globais dos dados dos estudos ROCKET-AF, RE-LY e ARISTOTELE

Numa perspetiva global dos 3 estudos é possível perceber:

- i) no estudo em que a maioria dos doentes tinha maior risco (estudo do rivaroxabano) não houve qualquer evidência de superioridade do NACO sobre a varfarina¹¹;
- ii) nos 2 estudos em que se reclama superioridade sobre a varfarina (dabigatrano 150 e apixabano), nos subgrupos de populações europeias, não houve qualquer vantagem sobre a varfarina^{13,14,15};
- iii) nos 3 estudos constata-se com os NACO uma diminuição do risco de hemorragia intracraniana, mas um aumento da hemorragia gastro-intestinal.

DADOS ADICIONAIS DE SEGURANÇA

Uma meta-análise recente sugere um aumento do risco de hemorragia gastrointestinal para os novos anticoagulantes relativamente à varfarina: apixabano OR 1.23 (IC95%, 0.56-2.73), dabigatrano OR 1.58 (IC 95%, 1.29-1.93), rivaroxabano OR 1.48 (IC 95%, 1.21-1.82).¹⁷

Uma outra meta-análise aponta no sentido de confirmar o aumento de risco de enfarte de miocárdio observado com dabigatrano, como um efeito de classe dos inibidores da trombina (OR 1.35, IC 95% 1.10-1.66, p=0.005).¹⁸

A Agência Europeia de Medicamentos e o INFARMED emitiram um alerta de segurança relativamente ao risco hemorrágico com os NACO.¹⁹

Os NACO têm uma eliminação renal significativa. No caso da sua utilização a função renal e hepática deve ser avaliada anualmente; a avaliação da função renal deve ser de 6/6 meses no caso de doentes > 75 anos ou com peso < 60 kg, ou a depuração da creatinina de base se situa entre 30 e 60 mL/min; a avaliação da função renal deve ser de 3/3 meses se a depuração da creatinina de base é < 30 mL/min (20).

DADOS DE UTILIZAÇÃO DOS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS – DADOS PRELIMINARES DO ESTUDO SOBRE A PRESCRIÇÃO DE DABIGATRANO (PRADAXA®) NA ARSLVT

Os profissionais de saúde dos Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) manifestaram junto da CFT da ARSLVT, preocupação com a crescente prescrição dos novos anticoagulantes orais, alegando que a primeira prescrição destes fármacos provem habitualmente do hospital, deparando-se muitas vezes com a situação de renovação da prescrição. Esta situação, entre outros factores, despertou a CFT para o facto de ser necessário estudar a prescrição de dabigatrano etexilato na área de influência da ARSLVT, nomeadamente os fenómenos de importação/exportação deste fármaco entre contextos de prestação de cuidados na ARSLVT.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Assim, a CFT em parceria com o Núcleo de Estudos e Planeamento (NEP) e com o Núcleo de Informática (NI) da ARSLVT^a, desenvolveu um estudo que teve como objetivo analisar a prescrição e a utilização dos novos anticoagulantes na ARSLVT.

Metodologia

A informação de faturação de medicamentos para o ambulatório externo foi disponibilizada através do sistema de informação das ARS (SIARS).

O estudo decorreu em dois momentos: no primeiro procurou identificar-se os casos incidentes de prescrições de dabigatrano entre outubro de 2012 a agosto de 2013 e no segundo procurou identificar-se, neste grupo de doentes, quais os que tinham prescrições dos AVK (acenocumarol e varfarina) nos 6 meses anteriores à primeira prescrição de dabigatrano.

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo com um componente analítico.

Dos casos incidentes com prescrição de novos anticoagulantes foi estimada uma amostra representativa cuja dimensão amostral atribuída foi de 813 doentes.

Resultados

O consumo dos NACO, nomeadamente do dabigatrano etexilato (Pradaxa[®]), tem vindo a crescer desde o início da sua comercialização (gráfico 1). Entre janeiro e agosto de 2013 dispensaram 51.207 embalagens de Pradaxa[®] na área de influência da ARSLVT o que corresponde a uma comparticipação por parte do SNS em mais de 3,1 milhões de euros.

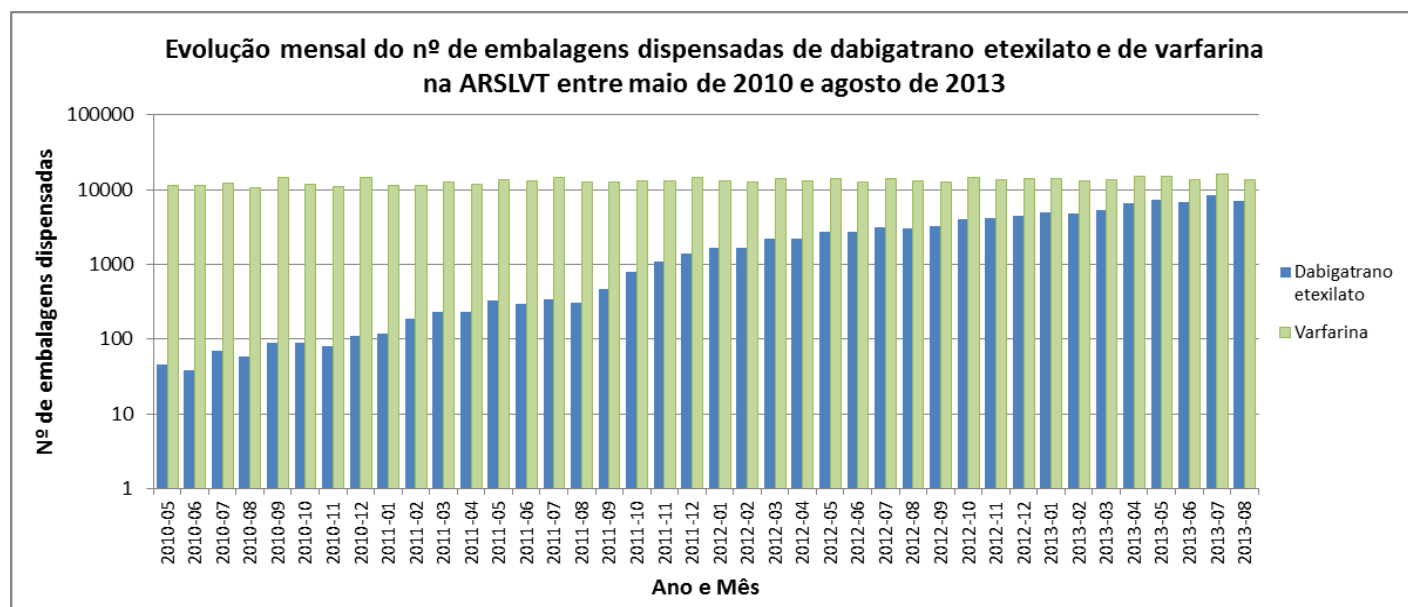


Gráfico 1: Evolução mensal do número de embalagens dispensadas de dabigatrano etexilato desde o início da sua comercialização (maio 2010) até agosto de 2013 na ARSLVT e evolução mensal do número de embalagens dispensadas de varfarina no mesmo período de tempo.

a

NI: José Carlos Ramos e Carlos Pires
NEP: área funcional de estatística

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

As questões clínicas e respectivos resultados resumem-se em seguida.

1) Em que contextos de prestação de cuidados se prescreveu pela primeira vez o dabigatrano a um determinado doente?

Dos 813 doentes a quem foi prescrito pela 1ª vez o dabigatrano, a 340 doentes foi prescrito nos Hospitais (41,8%), a 296 doentes foi prescrito no exercício da medicina privada (36,4%), a 140 doentes foi prescrito nos Centros de Saúde (17,2%) e a 37 doentes foi prescrito noutros contextos (4,6%).

2) Em que contextos de prestação de cuidados se prescrevem as renovações do dabigatrano?

Dos 813 doentes a quem foi prescrito pela 1ª vez o dabigatrano, 629 viram a sua prescrição renovada pela 2ª vez e este número foi diminuindo com a continuidade da prescrição (quadro 4). A renovação da prescrição (2ª prescrição) ocorreu maioritariamente nos centros de saúde (n=283;45%), seguida da medicina privada (n=199;32%) e dos hospitais (n=120;32%).

Quadro 4: Contextos de prestação de cuidados e respetivo número de doentes da amostra com prescrição de dabigatrano etexilato (renovações).

Continuidade da Prescrição										
Local Prescrição	2ª vez	%	3ª vez	%	4ª vez	%	5ª vez	%	6ª ou + vez	%
CENTROS SAUDE	283	45%	289	53%	236	53%	180	53%	151	55%
HOSPITAIS	120	19%	61	11%	59	13%	38	8%	31	7%
PRIVADOS	199	32%	172	32%	136	30%	105	23%	77	17%
OUTROS	27	4%	22	4%	17	4%	17	4%	15	3%
Total	629	77%	544	67%	448	55%	340	42%	274	34%

3) Os doentes a quem foi prescrito pela primeira vez o dabigatrano já tinham anteriormente medicação anticoagulante? E qual era?

Dos 813 doentes incluídos na amostra, 125 tinham prescrição e dispensa de AVK nos 6 meses anteriores à primeira prescrição de dabigatrano: 120 tinham prescrição de varfarina e 5 tinham prescrição de acenocumarol.

Isto significa que 688 doentes (85%) não estavam a fazer medicação anticoagulante anterior a uma primeira prescrição de dabigatrano.

Destes 125 doentes, 53 tinham prescrição realizada pelo centro de saúde, 40 tinham prescrição anterior realizada pelo hospital, 25 tinham prescrição anterior realizada pelo médico no exercício privado e 7 tinham prescrição anterior realizada noutro contexto.

4) Os doentes crónicos (doentes com três ou mais prescrições/dispensa) que abandonam a prescrição de dabigatrano, reiniciam com AVK? Nos que abandonam o dabigatrano, quantos estavam previamente medicados com AVK?

Uma vez que as renovações das prescrições do dabigatrano foram diminuindo ao longo do tempo (quadro 4), importava perceber o que se passou com estes doentes: se abandonaram a terapêutica anticoagulante ou se fizeram uma alteração terapêutica para um AVK.

Dos 544 doentes com 3 prescrições de dabigatrano, 96 não tiveram mais prescrições deste fármaco após a 3ª prescrição e em apenas 3 casos reiniciaram com AVK. Destes 96 doentes, 20 estavam previamente medicados com AVK.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Dos 448 doentes com 4 prescrições de dabigatrano, 108 não tiveram mais prescrições deste fármaco após a 4ª prescrição e destes apenas 2 reiniciaram o AVK. Destes 108 doentes, 20 estavam previamente medicados com AVK.

Dos 340 doentes com 5 prescrições de dabigatrano, 108 não tiveram mais prescrições deste fármaco após a 5ª prescrição e destes apenas 1 reiniciou o AVK. Destes 108 doentes, 13 estavam previamente medicados com AVK.

Quadro 5: Número de doentes com 3ª, 4ª e 5ª prescrição de dabigatrano, doentes que abandonam o dabigatrano após a 3ª, 4ª ou 5ª prescrição, doentes que reiniciam o AVK e doentes que abandonaram o dabigatrano mas estavam previamente medicados com AVK.

	Nº de Doentes
Doentes com 3 prescrições de dabigatrano	544
Doentes que abandonam após 3ª prescrição de dabigatrano	96
Doentes que reiniciam AVK	3
Doentes que abandonaram o dabigatrano mas estavam previamente medicados com AVK	20
Doentes com 4 prescrições de dabigatrano	448
Doentes que abandonam após 4ª prescrição de dabigatrano	108
Doentes que reiniciam AVK	2
Doentes que abandonaram o dabigatrano mas estavam previamente medicados com AVK	20
Doentes com 5 prescrições de dabigatrano	340
Doentes que abandonam após 5ª prescrição de dabigatrano	108
Doentes que reiniciam AVK	1
Doentes que abandonaram o dabigatrano mas estavam previamente medicados com AVK	13

Discussão

O número de embalagens dispensadas mensalmente de varfarina tem-se mantido constante e o número de embalagens dispensadas de dabigatrano tem aumentado progressivamente (gráfico 1). Aparentemente a prescrição de dabigatrano está a ser feita à custa de novos doentes (“naives” ou doentes com contra indicações aos anticoagulantes clássicos) e não tanto à custa do “switch” terapêutico, no entanto, é necessário um estudo mais aprofundado para se poderem tirar conclusões.

Relativamente aos 125 doentes a quem foi prescrito pela primeira vez dabigatrano e já tinham anteriormente medicação anticoagulante, estes representam apenas 15% doentes da amostra, o que parece reforçar a ideia de que o aumento de prescrição de dabigatrano não está a ser feito à custa do “switch” terapêutico. No nosso estudo constata-se que o “switch” é proporcionalmente mais elevado nos centros de saúde, no entanto, esta tendência deverá ser posteriormente confirmada em estudos longitudinais com dimensão amostral apropriada e num período de observação mais amplo.

Os dados que respondem à 2ª questão clínica demonstram que as primeiras prescrições de dabigatrano são efetuadas em maior proporção nos Hospitais e nos Privados e que as renovações são asseguradas pelos centros de saúde, verificando-se uma transferência significativa da prescrição em contexto hospitalar público para os Cuidados Primários de Saúde. Este comportamento não se verifica com as prescrições dos médicos privados que não demonstram significativas transferências para outros contextos.

Ainda não é possível tirar conclusões sobre o que acontece com os doentes que reiniciam AVK após o abandono da terapêutica com dabigatrano uma vez que o estudo foi realizado só até agosto de 2013 e será necessário prolongar o estudo por mais uns meses para se ter a certeza que os doentes não reiniciaram terapêutica anticoagulante.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Conclusão

A prescrição dos novos medicamentos anticoagulantes foi adoptada em todos os contextos de prescrição. Verifica-se que a primeira prescrição de novos anticoagulantes é maioritariamente realizada pelos hospitais e pelos médicos em exercício privado.

Verifica-se ainda uma significativa transferência da prescrição de doentes dos hospitais públicos para os Cuidados Primários e esse comportamento não se verifica nos outros contextos de prestação.

Assinalamos ainda o facto, de serem os cuidados primários e os médicos de família quem, neste estudo, proporcionalmente mais promove a substituição dos AVK pelos novos anticoagulantes.

Os dados preliminares deste estudo parecem apontar para uma tendência de abandono da prescrição com novos anticoagulantes ao longo do tempo, verificando-se que será relativamente residual a proporção de doentes que recomeça com anticoagulantes orais clássicos. Ora, a questão que ainda fica por resolver é a de saber se este abandono sucede em doentes com critério para anticoagulação crónica. Nestas circunstâncias poderíamos eventualmente estar perante uma situação de algum modo preocupante e que poderia representar um risco acrescido, isto é, o início ou a substituição da medicação pode significar nalguns doentes, por razões que não estudámos, o abandono posterior da terapêutica. Nesta fase do estudo não podemos tirar conclusões definitivas sobre esta questão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, Sousa J, Primo J, Leiria E, Rocha P. Prevalência de fibrilhação auricular na população portuguesa com 40 ou mais anos. Estudo FAMA. Rev Port Cardiol 2010; 29: 331-350
2. Kalra L, Lip G Y H, on behalf of the Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. Heart 2007;93:39-44.
3. Camm AJ, Lip GHY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal 2012; 33:2719-2747
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. N Engl J Med 1982; 306:1018-22
5. Alberts JM, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Lancet Neurol 2012; 11: 1066-81
6. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. Eur J Clin Pharmacol (2013) 69:1617-1633
7. Agencia espanhola de medicamentos y productos sanitários. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamento terapêutico UT/V3/06062013
8. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW., Khatri P, Neyens R, Turakhia MP . Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2012;43:(12):3442-53.
9. Guidelines for the management of atrial Fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace (2010) 12, 1360-1420

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

10. Resumo das Características do Medicamento do Clopidogrel, acedido a 22 de Outubro de 2013 e disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51404&tipo_doc=rcm
11. Eikelboom JW, Stuart J, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013; 369:1206-14
12. Lafuente-Lafuente C, Mahé I, Extramiana F. Management of atrial fibrillation. *BMJ* 2010; 340:40–5.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Guohua P, Singer DE, I. Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
16. Bosch M, Llop R, Lalueza P, Villar M M. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(5):229–231.
17. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):105-112.e15. (Review)
18. Artang R, Rome E, Nielsen JD, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2013 Sep 25. pii: S0002-9149(13)01709-8.
19. INFARMED. Novos anticoagulantes orais. Atenção aos fatores de risco e de hemorragia e à posologia, contraindicações, advertências e precauções especiais de utilização para reduzir o risco de hemorragia.
20. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®). *Bon Usage du médicament*, 2013
21. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen JL, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

ANEXOS

Regras práticas para a substituição entre Anticoagulantes Orais

Não há qualquer fundamentação para substituir um tratamento com AVK eficaz e bem tolerado por um NACO. No entanto se houver justificação clínica específica, a substituição de AVK por NACO deve considerar:²⁰

- Se $INR < 2$ (< 3 para o rivaroxabano) : iniciar primeira toma do NACO;
- Se $INR \geq 2$ e $< 2,5$ (para apixabano e dabigatrano) : a primeira toma pode ter lugar no dia seguinte à última toma de AVK;
- Se $INR \geq 2,5$ (para apixabano e dabigatrano): esperar o tempo necessário para que o INR ficar < 2 .

Em caso de substituição de NACO por AVK

- A toma do NACO deve continuar concomitantemente com a toma do AVK até atingir um $INR \geq 2$, a partir do qual se continua só com AVK. Para o dabigatrano, dado a sua eliminação predominantemente renal, o tempo de transição pode ser mais variável consoante a função renal do doente.
- O INR deve ser efetuado antes da toma do NACO.

Avaliação do risco embólico em doentes com FA não valvular

O risco de AVC na FA não valvular tem sido avaliado com base no score CHADS2 (Insuficiência cardíaca congestiva, Hipertensão arterial, Idade ≥ 75 anos, diabetes, AVC) com atribuição do valor 1 a cada um dos itens, com exceção do AVC (valor 2) (quadro 6).

Quadro 6: Score CHADS2

Letra	Fator de risco	Score
C	Insuficiência cardíaca congestiva	1
H	Hipertensão	1
A	Idade ≥ 75 anos	1
D	diabetes mellitus	1
S	AVC, acidente de isquémia transitório ou embolismo sistémico	2
	Score máximo	6

O CHADS2, apesar de validado, tem sido alvo de alguma crítica pela ausência de discriminação mais fina dos doentes com risco baixo, que não necessitam de anticoagulação, e doentes com risco intermédio, que podem beneficiar da anticoagulação. Para ultrapassar esta questão, atualmente na determinação do risco de AVC na FA não valvular, há tendência a valorizar o score CHA2DS2-VASc (quadro 7), já validado, em que se diferencia a existência de 2 fatores “major” [idade ≥ 75 anos e a existência de tromboembolismo prévio (AVC, acidente de isquémia transitório ou embolismo sistémico)], sobre outros fatores de risco clinicamente relevantes mas “não-major” [Insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção ventricular esquerda grave ($FE \leq 40\%$), hipertensão, diabetes mellitus, sexo feminino, idade 65-74 anos e doença vascular (enfarte de miocárdio, doença arterial periférica)].^{3,21}

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Quadro 7: Score CHA2DS2-VASc

Letra	Fator de risco	Score
C	Insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção ventricular esquerda	1
H	Hipertensão	1
A	Idade ≥75 anos	2
D	Diabetes mellitus	1
S	AVC, acidente de isquémia transitório ou embolismo sistémico	2
V	Doença vascular	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1
	Score máximo	9

A relação entre os scores CHADS2 e CHA2DS2-VASc e a taxa de AVC esperada numa determinada população pode permitir prever uma estimativa aproximada do benefício esperado com a anticoagulação oral (quadro 8)

Quadro 8: Relação entre os scores CHADS2 e CHA2DS2-VASc e a taxa de AVC

	CHADS2		CHA2DS2VASc	
	Proporção de doentes com score	Taxa de AVC a 1 ano (IC 95%)	Proporção de doentes com score	Taxa de AVC a 1 ano (IC 95%)
0	22%	1.7% (1.5-1.9)	8%	0.8% (0.6-1.0)
1	31%	4.7% (4.4-5.1)	12%	2.0% (1.7-2.4)
2	23%	7.3% (6.9-7.8)	18%	3.7% (3.3-4.1)
3	15%	15.5% (14.6-16.3)	23%	5.9% (8.7-9.9)
4	7%	21.5% (20.9-23.2)	19%	9.3% (8.7-9.9)
5	2%	19.7% (16.9-22.9)	12%	15.3% (14.3-16.2)
6	0.2%	22.4% (14.6-34.3)	6%	19.7% (18.2-21.4)
7			2%	21.5% (18.7-24.6)
8			0.4%	22.4% (16.3-30.8)
9			0.1%	23.6 (10.6-52.6)

Quer no CHADS2 quer no CHA2DS2-VASc, os doentes com score ≥ 2 têm maior probabilidade de benefício com a terapêutica anticoagulante; justificando o início da terapêutica anticoagulante a partir deste valor.

Avaliação do risco hemorrágico em doentes com FA não valvular

O risco de hemorragia pode ser avaliado com o score HAS BLED, validado para a população de doentes com FA (quadro 9).²

Quadro 9: Score HAS BLED

Letra	Fator de risco	Score
H	Hipertensão	1
A	Função renal ou hepática anormal	1 ou 2
S	AVC	1
B	Hemorragia	1
L	INR lábil	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Álcool ou fármacos antiagregantes ou NSAIDs	1 ou 2
	Score máximo	9

ANTICOAGULANTES ORAIS: RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO NA FIBRILHAÇÃO AURICULAR

Neste score os doentes com score ≥ 3 são considerados como tendo maior risco hemorrágico. Esta escala não tem implicações na escolha terapêutica; o seu interesse advém do realce para determinadas situações com maior risco hemorrágico que implicam maior cuidado na vigilância, e na valoração dos dados neuroimagiológicos que justifiquem eventual alteração de terapêutica de AVK para os NACO

Mecanismo de ação e farmacocinética dos NACO

Quadro 10: Mecanismo de ação e farmacocinética dos NACO (adaptado da referência 6)

	Dabigatrano	Rivaroxabano	Apixabano
Mecanismo ação	Inibidor reversível da trombina	Inibidor reversível do fator X ativado	Inibidor reversível do fator X ativado
Biodisponibilidade	6-7%	80-90%	66%
Metabolismo	Substrato para glicoproteína p	CYP3A4, CYP2J2; substrato para glicoproteína p	CYP3A4; substrato para glicoproteína p
Via de eliminação	Renal: 80% Hepatobiliar: 25%	Renal: 66% Hepatobiliar: 28%	Renal: 25% Hepatobiliar: 75%
Interações medicamentosas (para detalhes consultar RCM)	Não utilizar com inibidores potentes da P-gp, nem com indutores da P-gp, nem com inibidores da protéase; Precaução com indutores do CYP3A4; redução de dose do dabigatrano com amiodarona	Não utilizar com inibidores potentes da P-gp e do CYP3A4 e dronedarona; Precaução com indutores do CYP3A4	Não utilizar com inibidores potentes da P-gp e do CYP3A4; Precaução com indutores do CYP3A4 e glicoproteína p; potencial interação com amiodarona